UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 N° 71

BILAN DU TRAITEMENT AU LONG COURS PAR L'INDOMETACINE DE 127 CAS DE GOUTTE ET DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

THÈSE

pour le doctorat en médecine
présentée
et soutenue publiquement en juin 1970

par

René LAMOTTE

Membres du jury (*assesseurs*)

M. R. RUFFIÉ, *président*
MM. FOURNIÉ
RÈME
SUC
M. DUPRÉ

1970

—

SOCIETE DE L'IMPRIMERIE ARTISTIQUE
81-LAVAUR

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1970 N° 71

BILAN DU TRAITEMENT AU LONG COURS PAR L'INDOMETACINE DE 127 CAS DE GOUTTE ET DE RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

THÈSE

pour le doctorat en médecine
présentée
et soutenue publiquement en juin 1970

par

René LAMOTTE

Membres du jury (M. R. RUFFIÉ, *président* ; MM. FOURNIÉ, RÈME, SUC ; M. DUPRÉ) *assesseurs*

1970

—

SOCIETE DE L'IMPRIMERIE ARTISTIQUE
81-LAVAUR

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... M. LAZORTHES
Assesseur (Médecine) ..... M. MONNIER
Assesseur (Pharmacie) ..... M. BREUILLAUD
Doyens honoraires ..... MM. GORCE, CALVET, BRUSTIER.
Professeurs honoraires ..... MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.

SECTION MEDECINE

Clinique médicale et cardiologique	MM.	MERIEL
Clinique médicale Sud		GADRAT
Clinique chirurgicale		N...
Clinique chirurgicale et gynécologie		FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer		GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PASQUIÉ
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire		ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires		LHEZ
Clinique des maladies infectieuses		ANDRIEU
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL
Clinique médicale de la première enfance		BARDIER
Clinique de Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique		GERAUD
Clinique obstétricale		PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique.		CADENAT
Clinique ophtalmologique		N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale		CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie.		DELAUDE
Clinique rhumatologique		RUFFIÉ René
Accouchement et obstétricie sociale		JAHIER
Anatomie		BASTIDE
Anatomie appliquée		POULHES
Anatomie pathologique		FABRE Jacques
Anesthésie et réanimation		LARENG
Bactériologie et virologie	Mme	ENJALBERT
Biophysique médicale A	MM.	AUVERGNAT
Biophysique médicale B		BRU
Chimie biologique		VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie		MARQUES
Embryologie générale		BROUSSY Jean
Hématologie		RUFFIÉ Jacques
Histologie		BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie		DARNAUD
Hygiène et médecine sociale		MONNIER
Immunologie		DUCOS
Médecine légale et médecine du travail		PLANQUES
Pathologie chirurgicale		DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Pathologie médicale		RIBAUT
Physiologie		LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie		BAISSET
Sémiologie et clinique médicale.		LAPORTE J.
Thérapeutique		DARDENNE

Professeurs à titre personnel

Anatomie pathologique	MM.	BOUISSOU
Biochimie médicale		DOUSTE-BLAZY
Histologie et embryologie		PLANEL
Maladies infectieuses		ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie		CLAUX
Pathologie médicale		BOULARD
Physiologie		MONTASTRUC
Physiologie		BESSOU
Physique médicale		COMMANAY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique	M.	FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG
Biochimie médicale	MM.	VALDIGUIÉ P.
Chirurgie générale		GEDEON
Chirurgie générale		SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire		ESCHAPASSE
Electro-radiologie		PONS
Electro-radiologie		ROULLEAU
Histologie et Embryologie		GUILHEM
Médecine générale et thérapeutique		BOLLINELLI
Ophtalmologie		DEODATI
Pédiatrie		DALOUS
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES
Neuro-chirurgie		ESPAGNO J.
Médecine générale et thérapeutique		SUC
Pédiatrie		REGNIER
Médecine générale		RIBET

Maîtres de conférences agrégés

Carcinologie	MM.	ESTRADE
Médecine générale et thérapeutique		BES
Pathologie expérimentale		GLEIZES
Médecine générale		ARLET Jacques

Agrégés

Médecine générale	MM.	CALAZEL
Médecine générale		RASCOL
Médecine générale		LE TALLEC
Chirurgie générale		FICAT
Chirurgie générale		GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie.		DUPRÉ
Hydrologie		DENARD
Médecine légale		GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie		GAYRAL
Obstétrique		ESPAGNO Guy
Ophtalmologie		BEC

Agrégés libres

Chirurgie générale	MM.	SOUQUET
Pathologie chirurgicale		DIEULAFE

Maître de conférences associé

Psychiatrie	M.	LABOUCARIE

SECTION PHARMACIE

Botanique et cryptogamie		N...
Chimie et analytique	MM.	PITET
Toxicologie, hygiène et hydrologie		BOURBON
Chimie pharmaceutique		BLANC
Microbiologie		BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie		CAUJOLLE
Pharmacie galénique et matière médicale		STANISLAS
Physiologie, zoologie et parasitologie pharmaceutique		ROUX

Professeurs à titre personnel

Pharmacie	M.	COUTURIER
Sciences naturelles	Mme	CAUJOLLE

Professeurs sans chaire

Chimie organique	MM.	BERTRAND
Toxicologie		BROUSSY G.
Zoologie		GAYREL

Maîtres de conférences agrégés

Botanique	Mme	LASCOMBES
Microbiologie	MM.	MICHEL G.
Pharmacodynamie		CROS J.
Physiologie		DUMAS J.-C.
Pharmacie galénique		ROUFFIAC R.
Chimie biologique		SOULA G.
Toxicologie		MALBOSC R.

Personnel administratif

Secrétaire principal	M.	ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 Mai 1891.)

A MA FEMME

A MA FILLE

Auxquelles je dois beaucoup de bonheur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND-MERE

A MA MERE, A MON PERE

Je leur dédie ce modeste travail, faible témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie pour tous les sacrifices qu'ils ont faits pour moi.

A MES SŒURS

A MON FRERE

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Qu'ils trouvent ici un faible gage de mon affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur René RUFFIÉ

Professeur de Clinique Rhumatologique

Médecin des Hôpitaux

Pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre jury, nous le prions de vouloir bien agréer l'expression de notre respectueuse gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Docteur A. FOURNIÉ

Délégué dans les fonctions
de Maître de conférences de Rhumatologie

Il nous a inspiré le sujet de ce travail et ne nous a épargné ni son temps, ni ses conseils.

Qu'il veuille bien accepter nos sincères remerciements et l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.-M. SUC

Professeur titulaire à titre personnel
de Médecine générale et de Thérapeutique

En témoignage de notre profonde admiration pour l'enseignement que vous nous avez donné et de notre profonde gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

Monsieur le Docteur B. REME

Chargé de cours à la Faculté

Nous avons souvent bénéficié de ses conseils précieux et bienveillants.

Qu'il nous permette de lui adresser l'expression de notre vive reconnaissance et de toute notre affection.

Monsieur le Professeur A. DUPRÉ

Professeur agrégé de Dermatologie et Syphiligraphie

Nous vous remercions d'avoir bien voulu participer à notre jury.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE TOULOUSE

NOUS ADRESSONS NOS VIFS REMERCIEMENTS

AUX LABORATOIRES MERCK SHARP ET DOHME

INTRODUCTION.

ETUDE ANALYTIQUE DU TRAITEMENT PAR L'INDOMETACINE.

I - DUREE DU TRAITEMENT.

II - POSOLOGIE.

III - VOIE D'ADMINISTRATION.

IV - EFFICACITE.

1. Goutte.
2. P.S.R.
3. P.R.
4. Rhumatisme psoriasique.
5. Affections diverses.

V - TOLERANCE.

1. Accidents proprement dits.
2. Incidents.
   - — *Troubles de l'extrémité céphalique.*
   - — *Incidents digestifs.*
   - — *Troubles cutanés.*
   - — *Incidents divers.*
   - — *Surveillance biologique.*
3. Arrêts du traitement par intolérance.
   - — *Arrêt justifié.*
   - — *Intolérance partielle.*
   - — *Intolérance discutable.*
4. Etude de la tolérance en fonction de
   - — *la durée du traitement,*
   - — *la dose,*
   - — *sexe et âge.*

CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

Science relativement récente, la Rhumatologie est toujours à la recherche de l'anti-inflammatoire idéal, celui qui aura des propriétés suffisantes sans avoir d'effet secondaire nuisible.

De nombreux malades doivent poursuivre leur traitement sur des périodes très prolongées, d'où la nécessité pour le rhumatologue de faire la part des avantages et des inconvénients conférés par le médicament.

La corticothérapie par voie générale, est de plus en plus abandonnée dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques, seules quelques indications bien limités, persistent. Les dérivés pyrazolés ont, eux aussi, une part d'inconvénients qui n'est pas à négliger.

Depuis les six dernières années, la commercialisation de nouveaux anti-inflammatoires, non hormonaux, a donné les plus grands espoirs aux cliniciens.

Ainsi, l'Indométacine, dérivée de l'Indol, a été découverte et synthétisée par Shen à l'Institut Merck de recherches thérapeutiques.

De nombreuses publications ont permis de connaître le produit sur le plan pharmacologique, c'est pourquoi, nous ne rappellerons pas l'étude chimique et expérimentale de l'Indométacine.

Notre but est de faire le bilan du traitement, de codifier les indications thérapeutiques et de situer les phénomènes d'intolérance.

	NUMEROS des OBSERVATIONS			
GOUTTE NON TOPHACEE	2-3-4-5-7-8-9-13-14-17-18-20-21-23-24	15	GOUTTE	24
GOUTTE TOPHACEE	1-6-10-11-12-15-16-19-22	9		
P S R	25-26-27-28-30-31-33-34-35-36-37-38-39-40 41-43-44-45-46-48-49-50-51-52-53-54-55-	27	P S R	30
SYNDROME DE REITER	42-	1		
SYNDROME de F L R	29-	1		
PSR Forme SCANDINAVE	47-	1		
P R SEROLOGIE POSITIVE	32-64-65-66-67-68-74-75-77-80-86-89-92-94-96-97-98-100-101-107-109-110-117-119-120-121	26		
P R SEROLOGIE NEGATIVE	73-79-81-82-83-84-99-102-105-106-111-113-114-115-116-118 -	16	P R	54
P R SEROLOGIE INDETERMINEE	70-72-76-87-90-95-103-104-112-	9		
P R + SYNDROME de GOUGEROT-SJOGREN	69-78-	2		
P R PSEUDO BOUILLAUD	91 -	1		
RHUMATISME PSORIASIQUE	56-57-58-59-60-61-62-63-126-	9	RHUMATISME PSORIASIQUE	9
POLYARTHRITE INCLASSEE	122-123-125-127-	4		
LUPUS SYSTEMIQUE	124-	1	DIVERS	10
RHUMATHISME STREPTOCOCCIQUE	85 -	1		
SYNOVITE SUBAIGUE	88 -	1		
PSEUDOPOLYARTHRITE RHYZOMELIQUE	93 - 108	2		
CHONDROCALCINOSE de FORME INFLAMMATOIRE CHRONIQUE	71 -	1		
		127		127

Pour ce faire, 127 dossiers du Service de Clinique Rhumatologique du Profeseur R. Ruffié et de la consultation de Rhumatologie du Docteur A. Fournié, ont été mis à notre disposition.

Ces 127 malades ont été traités par l'Indométacine, pour des rhumatismes inflammatoires chroniques ou de la goutte, sur une période allant d'octobre 1964 à janvier 1970.

Le tableau ci-contre précise les différents groupes morbides et la répartition des malades dans ceux-ci.

ETUDE ANALYTIQUE DU TRAITEMENT PAR L'INDOMETACINE

Avant d'aborder d'une part, les indications de l'Indométacine et ses résultats, d'autre part l'étude de la tolérance, nous donnons un aperçu général sur la durée du traitement, la posologie et la voie d'administration.

I

Durée du Traitement

Le tableau suivant indique la durée du traitement de chaque malade sans tenir compte du groupe morbide.

La moitié des malades a pris le médicament pendant plus de 6 mois (52 malades sur 127) et le tiers (37 malades sur 127) pendant plus d'un an.

Dans dix cas, la prise irrégulière du médicament n'a pas permis de fixer avec précision, la durée réelle du traitement.

Nous rapportons, en outre, l'observation d'une malade dont la thérapeutique est maintenue depuis 4 ans et demi.

DUREE DU TRAITEMENT	NUMEROS des OBSERVATIONS	NOMBRE
I Semaine	I-2-I5-I9-2I-22-48-9I-	8
2 Semaines	I3-I8-99-II2-	4
3 Semaines	3-7-II-I6-80-	5
I Mois	5-9-I0-I7-20-37-39-46-47-48-50-58-63-92-II8-	I5
2 Mois	35-40-4I-52-88-97-I04-II6-I23-I24-	I0
3 Mois	6I-65-78-86-I02-	5
4 Mois	23-34-II4	3
5 Mois	49-85-87-93-I0I-I05-I22-	7
6 Mois	4-I4-56-77-I08-I09-II0-II5-	8
7 Mois	33 -	I
8 Mois	42-I03-	2
9 Mois	30-82-	2
I0 Mois	68-73-	2
II Mois	6-53-75-	3
I An	I2-67-70-76-I00-	5
I An I Mois	25-26-64-	3
I An 2 Mois	45-59-90-	3
I An 3 Mois	28-	I
I An 4 Mois	84-96-98-	3
I An 5 Mois	II3-	I
I An 6 Mois	43-79-83-	3
I An 7 Mois	72 -	I
I An 8 Mois	32 -	I
2 Ans	27-36-55-I26-	4
2 Ans I Mois	95 -	I
2 Ans 2 Mois	II7 -	I
2 Ans 3 Mois	I2I -	I
2 Ans 6 Mois	29-I27 -	2
2 Ans 8 Mois	7I -	I
2 Ahs 9 Mois	62 -	I
3 Ans	54 -	I
3 Ans 2 Mois	3I-69-III -	3
3 Ans 3 Mois	I20 -	I
3 Ans 5 Mois	38 -	I
3 Ans 6 Mois	I07 -	I
3 Ans 7 Mois	74 -	I
3 Ans 9 Mois	5I -	I
4 Ans 6 Mois	94 -	I
NON PRECISEE	8-24-57-60-66-8I-89-I06-II9-I25-	I0
		I27

II

La Posologie

La posologie, variable suivant la sévérité du rhumatisme d'un malade à l'autre et chez un même malade, a oscillé dans l'ensemble entre 75 mg et 150 mg par jour.

Elle a été adaptée dans tous les cas à la tolérance individuelle bien différente pour chaque malade.

DOSES	GOUTTE		P S R		RH. PSO.		P R		DIVERS	
25 mg.										
25 à 50			36-	1						
25 à 75			48-	1			94-116	2		
50 mg.	24-	1								
50 à 75										
50 à 100			52-	1	63-	1	32-64-76	3	108-122	2
50 à 125							86-95-113	3		
50 à 150	14-	1			62-	1				
50 à 200			25-26-	2			68-117	2		
					59-	1				
75 mg.	5-17-20-21-23-	5	33-37-40-41-44-46-51-55-	8	58-61	2	66-74-79-87-91-92-97-98-99-101-104-105-112-118-	14	85-123	2
75 à 100	9 -	1								
75 à 125							121-	1	93-127	2
			45-	1			103-	1	71-	1
75 à 150	2-6-7-10-11-12-22-	7	28-31-42-43-49-	5	56-	1	65-67-69-70-73-75-77-82-83-90-96-107-109-111-114-115-120-	17		
75 à 175										
75 à 200							80 -	1		
			27-38	2	126-	1	84-	1		
100 mg.			29-34-35-	3						
100 à 125	19-	1					81-100	2	88 -	1
100 à 150	3-16	2					106-	1		
125 mg.										
125 à 225										
150 mg.	1-15-18	3	50-53-	2	57-	1	72-	1		
150 à 200			54-	1					124-	1
							110-	1		
Suppositoires :										
50 mg.			39	1						
100 mg.	4-	1	47-	1			78-	1		
200 mg.	13-	1					89 - 119	2		
									125-	1
Non précisé	8-	1	30-	1	60-	1	102-	1		
		24		30		9		54		10

III

Voie d'administration

Dans la majorité des cas, la posologie a varié entre 75 et 150 mg par jour, sous forme de gélules de 25 mg, prises au milieu des trois repas, plus rarement sous forme de suppositoires de 50 mg ou de 100 mg.

IV

Efficacité

I. LA GOUTTE

Depuis son emploi, en 1963, les différents auteurs ont toujours fait de la goutte une excellente indication de l'Indométacine.

Mais son utilisation reste étroitement liée au type de goutte, au stade évolutif de la maladie et aux médications associées.

a) **La goutte non tophacée :**

Dans ce paragraphe sont envisagées les indications de l'Indométacine dans les crises de goutte aiguë et dans la goutte subaiguë, quinze malades entrent dans ce contexte morbide.

Les doses utilisées ont varié de 50 mg à 200 mg, la plupart des malades ayant reçu des doses de 75 à 150 mg. Les résultats ont ainsi été très brillants; nous avons obtenu 12 bons résultats sur 12 (100 %).

Trois observations de goutte non tophacée ne nous ont pas permis de juger de l'efficacité du médicament.

1. *La crise de goutte aiguë :*

La dose unitaire par prise doit être de 50 mg répétée en principe trois fois dans le nycthémère, ce qui aboutit à une dose quotidienne de 150 mg.

Deux éventualités se sont faites jour dans notre étude :

— si la crise de goutte est déjà bien installée quand le traitement est institué, sa durée doit être prolongée pendant plusieurs jours;

— si, chez un malade instruit des premiers signes de la crise, le traitement est institué de façon très précoce, sa durée est courte et la dose totale d'Indométacine peut être réduite, inférieure à 150 mg.

Il ressort de ces considérations que lors d'une crise de goutte aiguë, la réussite thérapeutique dépend de la dose qui doit être forte (150 mg/jour en 3 prises) et de la précocité de mise en œuvre du traitement.

2. *La goutte subaiguë :*

Elle fait suite le plus souvent à une erreur thérapeutique et à ce titre, la dose optima reste difficile à trouver.

Toutefois, l'efficacité de l'Indométacine est d'autant plus effective que l'on supprime plus tôt le médicament aggravant.

Nous n'avons pas eu de problème de colchiocorésistance à rattraper par l'Indométacine car les goutteux en crise ont eu une couverture faible de colchicine (1 mg/jour) en association avec l'Indométacine.

b) **La goutte chronique.**

Nous rapportons 8 observations de goutte chronique tophacée pour lesquelles les résultats furent assez inconstants.

En effet, trois fois l'effet est resté nul, une fois il a été douteux et cinq fois il a été bon, soit 55 % de résultats favorables.

L'Indométacine reste capable lors de la goutte chronique d'améliorer l'état articulaire du malade lorsqu'il traverse une phase aiguë ou subaiguë.

Dans le cadre des gouttes chroniques, il est deux indications bien précises pour lesquelles l'Indométacine est intéressante;

les malades sous traitement cortisoné et les malades traités par les hypo-uricémiants, l'Indométacine jouant alors un rôle prophylactique lors des deux premiers mois.

Par deux fois, nous avons relevé des observations de malades assujettis à la corticothérapie. Avec l'aide de l'Indométacine, le sevrage a été efficace et s'est effectué sans troubles secondaires.

Nous n'avons pu juger du rôle de l'Indométacine lors des traitements par hypo-uricémiants, cette éventualité ne s'étant pas trouvée parmi nos 24 cas de goutte.

EFFICACITE	GOUTTE NON TOPHACEE		GOUTTE TOPHACEE	
0			10-11-22	3
+			12-	1
++	2-9-13-23-	4	1-19-	2
+++	3-5-7-14-15-16-20 21-	8	6-17-18	3
NON PRECISEE	4-8-24	3		

La goutte reste une indication indiscutable de l'Indométacine.

Les résultats sont très brillants dans les gouttes aiguës au stade de début pour une posologie de 150 mg par jour, la dose totale sera faible si le traitement est entrepris précocement.

Les résultats sont moins brillants dans les poussées douloureuses des gouttes chroniques car les crises aiguës de goutte franche sont plus rares; d'autre part, le malade ne sépare pas toujours très bien ce qui revient à la poussée goutteuse, c'est-à-dire, à la crise micro-cristalline uratique et aux détériorations chroniques de ses articulations.

2. LA PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE (P.S.R.)

Nous avons relevé trente cas de pelvispondylite rhumatismale. L'Indométacine a été donnée à des doses variant de 25 à 200 mg par jour avec, cependant, une très nette prédominance des doses oscillant entre 75 et 150 mg.

Dans le traitement de cette affection, l'Indométacine s'est affirmée un indéniable médicament de choix puisque 18 malades (soit 60 %) en ont bénéficié d'une manière très satisfaisante.

EFFICACITE	PELVISPONDYLITE RHUMATISMALE	
0	40 - 47	2
+	26-28-29-30-33-34-41-42-49-	9
++	25-36-43-50-	4
+++	27-31-35-37-38-39-44-45-46-48-51-53-54-55-	14
NON PRECISEE	52 -	1

Seuls deux malades n'ont connu aucun signe d'amélioration. L'un d'eux (n° 40) est une vieille PSR évoluant très lentement sans grand délabrement, depuis 22 ans; l'autre malade (n° 47), est atteint d'une forme scandinave de PSR polyarticulaire intéressant principalement les articulations métatarso-phalangiennes, les genoux et les hanches évoluant depuis deux ans.

L'effet bénéfique de l'Indométacine a pu être jugé d'une part sur une diminution des douleurs survenant rapidement et d'au-

tre part, sur l'assouplissement du rachis et des articulations rhizoméliques déterminé par l'indice de Schöber, la distance doigt-sol, l'ampliation thoracique, la flèche occipitale, la distance menton-sternum.

L'amélioration, pour être maintenue, nécessite la poursuite assidue du traitement.

DUREE	NUMEROS des OBSERVATIONS	NOMBRE
I Semaine	44-	I
I Mois	37-39-46-47-48-50-	6
2 Mois	35-40-41-52-	4
4 Mois	34 -	I
5 Mois	49 -	I
7 Mois	33 -	I
8 Mois	42 -	I
9 Mois	30 -	I
II Mois	53 -	I
I An I Mois	25 - 26 -	2
I An 2 Mois	45 -	I
I An 3 Mois	28 -	I
I An 6 Mois	43 -	I
2 Ans	27 -36-55 -	3
2 Ans 6 Mois	29 -	I
3 Ans	54 -	I
3 Ans 2 Mois	31 -	I
3 Ans 5 Mois	38 -	I
3 Ans 9 Mois	51 -	I
		30

Les résultats obtenus dans les formes pelvirachidiennes pures ont été les meilleurs. Les formes « scandinaves » sont moins sensibles et ont besoin de l'association du médicament à des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Ainsi, nombre de jeunes malades présentant des formes de début de PSR, ont pu récupérer un confort articulaire suffisant après seulement deux mois de traitement.

L'emploi de l'Indométacine a permis de réaliser le sevrage de corticoïdes de deux malades. L'un (n° 25) prenait les dérivés cortisonés depuis 8 ans et l'autre (n° 28) depuis 6 ans.

3. LA POLYARTHRITE RHUMATOIDE (PR)

Nous avons réuni 54 dossiers de polyarthrite rhumatoïde que nous avons classés d'après leur forme biologique (positivité ou négativité des réactions de Waaler-Rose et au latex ou parfois ignorance du résultat) et d'après leur forme clinique.

DUREE du TRAITEMENT	PR +	PR -	PR à SEROLOGIE NON PRECISEE	SYNDROME de GOUGEROT SJOGREN	PR PSEUDO BOUILLAUD
I Semaine					91 -
2 Semaines		99-	II2-		
3 Semaines	80-				
I Mois	92-	II8-			
2 Mois	97-	II6-	I04-	78-	
3 Mois	65-86-	I02-			
4 Mois		II4-			
5 Mois	I0I-	I05-	87-		
6 Mois	77-I09-				
	II0-	II5-			
8 Mois			I03-		
9 Mois		82-			
I0 Mois	68-	73-			
II Mois	75-				
I An	67-I00-		70-76-		
I An I mois	64-				
I An 2 mois			90-		
I An 4 mois	96-98-	84-			
I An 5 mois		II3-			
I An 6 mois		79-83-			
I An 7 mois			72-		
I An 8 mois	32-				
2 Ans I mois			95-		
2 Ans 2 mois	II7-				
2 Ans 3 mois	I2I-				
3 Ans 2 mois		III-		69-	
3 Ans 3 mois	I20-				
3 Ans 6 mois	I07-				
3 Ans 7 mois	74 -				
4 Ans 6 mois	94 -				
NON PRECISEE	66-89-II9-	81-106-			
	26	I6	9	2	I

La posologie : variable entre 25 et 200 mg par jour, a été fixée, en principe, à 75 mg par jour. Elle a pu être augmentée lors des poussées évolutives de la maladie de 25 à 75 mg par jour.

La durée du traitement (tableau ci-contre) : 19 malades ont été traités par l'Indométacine pendant plus d'un an (soit 35 % des cas).

L'efficacité (tableau ci-dessous) : Le critère d'efficacité est fondé surtout sur l'effet antalgique, ce qui, pour le patient, est le plus facile à apprécier.

Efficacité	PR +	PR -	PR à SEROLOGIE INDETERMINEE	SYNDROME de GOUGEROT SJOGREN	PR PSEUDO BOUILLAUD	
0	65-66-75-80-92-100-101-	82-84-114-118			91 -	12
+	67-68-77-86-94-96-109-110-	73-79-81-83-102-111-113-115-	70-72-			18
++	32-64-74-98-107-117-120-121-	105-106-	87-90-95-103-104-112-	69-78-		16
+++		99-	76-			2
NON PRECISEE	97-119-89-	116-				4
						54

20 malades sur 54 ont jugé le médicament efficace (37 %), 12 l'ont jugé inefficace (22 %).

Les résultats, les meilleurs, ont été retrouvés dans les formes récentes, peu évoluées sur le plan anatomique et se présentant sous un aspect franchement inflammatoire sans grand délabrement articulaire.

Traitement associé : L'Indométacine ne peut être envisagée dans le traitement de la PR que dans le cadre d'un système thérapeutique.

Le traitement des malades dont nous rapportons les dossiers est constitué d'une manière générale par :

— un anti-inflammatoire à propriété antalgique : Indométacine;

— un anti-inflammatoire non antalgique, constituant le traitement de fond de la maladie, soit un antipaludéen de synthèse, soit les sels d'or;

— infiltrations intra-articulaires espacées de corticoïdes et synovectomies.

L'intérêt de l'Indométacine s'est particulièrement fait sentir chez certains malades pour lesquels le recours à l'infiltration intra-articulaire de corticoïdes devenait de plus en plus fréquent.

C'était le cas des malades dont les observations sont rapportées sous les numéros : 72, 75, 90, 93, 94, 95, 101, 117.

L'administration de l'Indométacine a permis un espacement des infiltrations dans le temps, sans pour autant provoquer une acutisation des signes inflammatoires.

Trois sevrages de corticoïdes furent entrepris (n° 82, 98, 102).

Pour deux malades (98 et 102) le sevrage fut parfaitement réussi, mais il s'agissait, pour eux, d'une corticothérapie de brève durée.

Par contre, le troisième malade (82) en imprégnation de corticoïdes depuis longtemps, n'a pu être sevré.

A tous égards, ce sont les PR récentes qui ont bénéficié le mieux de l'Indométacine, mais il est indispensable d'inclure cette médication dans un schéma thérapeutique raisonné.

4. RHUMATISME PSORIASIQUE (RP)

Nous faisons état de 9 observations de Rhumatisme psoriasique vrai, séro-négatif avec ou sans sacro-iléite.

Les 9 malades traités ont reçu de 50 à 200 mg par jour. Pour la majorité d'entre eux, la dose s'est fixée entre 100 et 150 mg. Une amélioration complète après la prise d'une dose de 50 à 75 mg a été relevée après un traitement de un mois et huit jours (n° 63).

Durée de traitement :

D U R E E	NUMEROS des OBSERVATIONS
I Mois	63 - 58
3 Mois	6I -
6 Mois	56 -
I An 2 Mois	59 -
2 Ans	I26 -
2 Ans 9 Mois	62 -
NON PRECISEE	57 - 60 -

Efficacité :

Seuls quatre malades se trouvaient en poussée psoriasique lors du traitement par l'Indométacine. Les cinq autres étaient en période de rémission de leurs troubles cutanés ou bien n'ont eu leur première poussée psoriasique qu'un peu plus tard.

Pour ce qui est des lésions psoriasiques, deux fois un blanchiement des lésions a pu être observé en cours de traitement (n^{os} 59 et 62). Deux autres fois (56 et 63), l'Indométacine n'a porté aucune amélioration à la dermatose.

Quant aux lésions articulaires, leur comportement vis-à-vis de l'Indométacine est analogue à celui des PSR.

EFFICACITE	NUMEROS des OBSERVATIONS
0	58 -
+	56 - I26
++	
+++	59 - 6I - 62 - 63 -
NON PRECISEE	5I - 6[illegible] -

5. AFFECTIONS DIVERSES

a) **Pseudo-polyarthrite rhizomélique :**

L'Indométacine a été utilisée comme relai thérapeutique.

Pour l'observation n° 93, à la dose de 100 mg par jour, pendant 5 mois, l'Indométacine a permis un espacement des infiltrations intra-articulaires de corticoïdes.

Le sevrage des corticoïdes (observation 108) a été entrepris chez un malade qui prenait 15 mg de delta cortisone depuis deux mois.

Pendant un mois, le schéma thérapeutique suivant a été proposé au malade :

— pendant 10 jours : 2 comprimés de delta cortisone et une à deux capsules d'Indométacine (25 à 50 mg).

— pendant 20 jours : un comprimé de delta cortisone et 2 à 4 capsules d'Indométacine (50 à 100 mg).

Enfin, au bout d'un mois, l'Indométacine a pu être prise seule à la dose de 3 à 6 capsules (75 à 150 mg) par jour, pendant plusieurs mois.

b) **Rhumatisme streptococcique de l'adulte :** à évolution subaiguë :

Le malade (n° 85) a pris pendant 5 mois, 75 mg d'Indométacine en association avec une antibiothérapie discontinue par la Pénicilline retard et le repos.

Au terme de ce traitement, le malade qui présentait une élévation des ASLO, un gonflement des chevilles, un hygroma aigu du coude, des nodules de la crête cubitale gauche et des nodules épicraniens, est guéri.

c) **Synovite subaiguë** (n° 88) :

Une synovite subaiguë granulomateuse et végétante de type rhumatoïde, sans signe histologique de tuberculose, a nécessité une syvectomie; 100 mg d'Indométacine ont été administrés au malade pendant 2 mois afin d'atténuer les phénomènes inflammatoires et les douleurs lors de la rééducation.

L'Indométacine a rendu service au malade qui a retrouvé une extension de son genou à 180° et une flexion à 90°.

d) **Chondrocalcinose** (71) :

Nous avons relevé une observation de chondro-calcinose.

L'Indométacine a été utilisée pendant 2 ans et 8 mois, à des doses oscillant entre 75 et 125 mg.

Il s'agissait d'une atteinte isolée du genou avec une forte détérioration mécanique chronique, compliquée d'ostéonécrose du plateau tibial interne et de kyste poplité.

Ce malade a fait de très nombreux épanchements contenant des cristaux de pyrophosphate de calcium intra et extra-leucocytaires.

Les radiographies montraient des calcifications méniscales et cartilagineuses des deux genoux et d'autres articulations (symphyse pubienne et épaules).

Il a été nécessaire de recourir fréquemment à des ponctions articulaires suivies d'injections locales de corticoïdes.

La malade a cependant apprécié l'effet antalgique du médicament.

e) **Lupus systématique** (124) :

L'Indométacine a pu être substituée à la corticothérapie. Le sevrage a été bien supporté.

f) **Polyarthrites inclassées :**

Il reste enfin 4 observations de polyarthrite (122, 123, 125, 127).

Il s'agit de troubles divers pour lesquels l'Indométacine a eu une action assez variable :

EFFICACITE	NUMEROS des OBSERVATIONS
0	I22 -
+	I23 -
++	I27 -
+++	
NON PRECISEE	I25 -

Au terme de cette étude analytique, nous allons reconsidérer le problème de l'efficacité de l'Indométacine en exprimant les résultats globalement.

EFFICACITE	NUMBRE DE C A S	POURCENTAGE
0	I9 -	I6,3 %
+	34 -	29,3 %
++	32 -	27,6 %
+++	3I -	26,7 %
NON PRECISEE	II -	8,6 %

Donc, dans 54,3 % des cas, les malades ont pu bénéficier très favorablement dès l'Indométacine. Il ne nous a pas été permis de juger de l'efficacité du produit, onze fois.

La répartition des résultats par entité morbide est la suivante :

	NOMBRE de C A S	RESULTATS +++ & ++	%
GOUTTE	24 -	I7 -	70 %
P S R	30 -	I8 -	60 %
P R	54 -	20 -	37 %
RHU. PSO.	9 -	4 -	44 %
DIVERS	IO -	4 -	40 %

Il nous a paru intéressant de savoir comment évoluait la vitesse de sédimentation pendant la prise d'Indométacine.

Trente et un dossiers nous ont permis de connaître la vitesse de sédimentation avant et après traitement :

— La VS a augmenté 7 fois.

— La VS a diminué 13 fois.

— La VS n'a pas varié 11 fois.

Parmi ces 31 dossiers, 19 fois la thérapeutique par l'Indométacine a été jugée satisfaisante. Pour ces 19 malades qui ont pleinement bénéficié du produit :

— 3 fois la VS a augmenté;

— 10 fois la VS a diminué;

— 6 fois la VS n'a pas varié.

V

Tolérance
Incidents et Accidents

La moitié des malades (52 sur 127) a pris le produit régulièrement pendant plus de 6 mois et le tiers (37 sur 127) pendant plus d'un an.

Donc un traitement prolongé par l'Indométacine peut être entrepris, ce qui est souvent nécessaire pour traiter efficacement certains rhumatismes inflammatoires chroniques.

Cependant, l'utilisation de l'Indométacine peut provoquer des incidents, voire des accidents qui en imposent pour un arrêt absolu du traitement, cette dernière éventualité ayant été, fort heureusement, assez rare.

I. LES ACCIDENTS PROPREMENT DITS

Ils ne sont pas fréquents (3 cas, soit 2,3 %) :

a) **Ulcères gastro-duodénaux :** 2 (observations n^{os} 4 et 124).

OBSERVATION N° 4 : goutte chez un homme de 63 ans.

Ce malade, sans antécédents digestifs et qui avait pris autrefois de la Phenylbutazone sans incidents, a été adressé à la consultation par un gastro-entérologue.

Il était porteur d'un volumineux ulcère de la portion verticale de la petite courbure, apparu après un traitement discontinu de 6 mois par l'Indométacine, pour des crises subintrantes.

OBSERVATION N° 124 : Homme de 43 ans.

Lupus systémique avec syndrome arthro-cutané, traité par l'association de corticoïdes et d'anti-paludéens de synthèse (20 à 24 mg de Médrol et 300 mg de Quinercyl).

En janvier 1966, l'état satisfaisant de ce malade fait envisager un sevrage avec utilisation de l'Indométacine, comme relais.

L'hospitalisation ayant été refusée, le schéma suivant fut proposé :

— Médrol = 12 mg
— Indométacine = 25 mg } pendant 10 jours.

— Médrol = 8 mg
— Indométacine = 50 mg } pendant 10 jours.

— Médrol = 4 mg
— Indométacine = 100 mg } pendant 10 jours.

— Puis Indométacine seule = 150 mg.

Le 5 février le Médrol est abandonné et le malade prend 150 mg d'Indocid associés à 300 mg de Quinercyl, ce produit ayant été maintenu aux doses antérieures. Sur le plan arthro-cutané, tout s'était passé sans encombre, mais dès le 2 février le malade a remarqué des sensations de faim douloureuse à 11 heures et à 18 heures.

Trois jours après, soit le 5 février, alors qu'il arrête le Médrol et augmente la dose d'Indométacine à 150 mg par jour, les sensations de faim douloureuse deviennent des gastralgies pénibles.

Le médicament n'est arrêté que le 12 mars.

Une radiographie de l'estomac révèle un ulcère du bulbe duodénal.

Par la suite, ce malade sera traité par l'association de corticoïdes par voie intra-musculaire (Dépo. Médrol 40 mg par semaine) et de Quinercyl (300 mg par jour) sans inconvénient gastrique.

Le dernier contrôle clinique remonte à janvier 1970.

b) **Hypertension artérielle avec azotémie modérée et thrombose de la veine centrale de la rétine :**

OBSERVATION N° 44 : Homme de 60 ans.

Pelvispondylite rhumatismale, Indométacine : 75 mg par jour.

Au bout de 8 jours de traitement, apparition d'un œdème du visage prédominant aux paupières, poussée tensionnelle à 18 (minima non précisé), alors que la tension artérielle habituelle serait de 12 de maxima.

Azotémie : 0,21 g pour 1000, avant le traitement.

0,58 g pour 1000, après le traitement.

L'Indométacine est arrêtée à regret, car elle s'était révélée très efficace vis-à-vis des douleurs et de l'impotence fonctionnelle.

Quatre mois après, l'importance des douleurs fait revenir à l'Indométacine, toujours à la dose de 75 mg par jour. Nouvelle poussé tensionnelle (maxima 16).

Azotémie à 0,72 g pour 1000 et découverte d'une thrombose de la veine centrale de la rétine.

2. LES INCIDENTS

Ils sont plus nombreux et intéressent surtout la sphère digestive et l'extrémité céphalique.

Cependant, il faut bien reconnaître que nombre de malades associent, d'eux-mêmes, d'autres anti-inflammatoires tel l'aspirine.

Il faut également tenir compte de la pusillanimité de nombreux sujets.

C'est peut-être à ce titre que l'on retrouve une forte proportion d'incidents lors du traitement des malades de sexe féminin. Ainsi, nous avons relevé 70 observations de malades du sexe masculin et 57 du sexe féminin :

	HOMMES		FEMMES	
INCIDENTS ou ACCIDENTS en COURS de TRAITEMENT	$^{29}/_{70}$	41 %	$^{39}/_{57}$	68 %
BONNE TOLERANCE	$^{41}/_{70}$	58 %	$^{20}/_{57}$	35 %

Le pourcentage des incidents est très fort (68 %) pour le sexe féminin, il n'est que de 41 % pour le sexe masculin.

Le tableau suivant fait état des différents types d'incidents survenus en cours de traitement et de leur pourcentage :

			NUMEROS des OBSERVATIONS
TROUBLES de l'EXTREMITE CEPHALIQUE	32/127	25 %	8-13-14-25-27-33-36-38-41-49-64-65-68-70-72-74-83-84-86-93-94-96-107-109-110-112-114-115-116-120-123-126-
TROUBLES DIGESTIFS	49/127	38 %	1-4-7-8-9-11-13-25-26-28-31-34-36-41-47-52-58-59-62-64-68-69-70-72-73-75-77-79-83-87-88-89-91-96-98-102-104-107-109-110-111-112-114-115-116-120-122-124-126-
TROUBLES BIOLOGIQUES	5/127	4 %	44-55-77-86-126-
TROUBLES CUTANES	7/127	5 %	45-64-71-74-94-107-121-
TROUBLES DIVERS	6/127	4 %	3-9-28-70-77-119-

Bien souvent, la survenue de ces incidents fut ressentie d'une façon bien plus désagréable qu'insupportable.

a) **Les troubles de l'extrémité céphalique :**

Ils sont apparus chez 32 malades soit : 25 %.

NUMEROS des OBSERVATIONS		
SENSATIONS VERTIGINEUSES	13-14-36-64-65-68-72-84-86-94-107-109-110-112-115-116-120-123-126-	19 Fois
CEPHALEES	14-27-38-41-49-64-70-83-84-86-93-94-96-110-112-114-115-120	18 Fois
SOMNOLENCE	27-33-72-74-94-112-120	7 Fois
ACOUPHENES	120-	1 Fois
LIPOTHYMIES	27-109-	2 Fois

Ces signes sont souvent intriqués et il ressort de ces phénomènes neuro-sensoriels que le tableau, le plus classique, est celui du malade en proie à des céphalées souvent pulsatiles, avec battements dans les oreilles, sensations pseudo-vertigineuses, sensations de tête vide, de somnolence.

La somnolence est atténuée par la prise de caféine, ne serait-ce que sous la forme banale d'une tasse de café fort.

b) **Les incidents digestifs :**

Ce sont les plus fréquents et sont ressentis le plus souvent comme des malaises bénins.

Nous les avons notés chez 49 malades, soit : 38 %. Ils se répartissent comme suit :

NUMEROS des OBSERVATIONS		
DIARRHEE	25-41-47-58-64-68-102-	7
EPI-GASTRALGIE	1-8-9-11-13-26-31-34-36-59-62-64-68-73-79-88-89-91-96-104-107-110-112-115-116-120-122	27
DOULEURS ABDOM.	7-28-41-52-62-69-77-91-98-104-107-	11
NAUSEES VOMISSEMENTS	9-64-70-72-75-83-87-109-111-112-114-115-116-126-	14

Tous ces troubles, malaises épigastriques, nausées et vomissements, douleurs et sensations de plénitude abdominale, diarrhée ou constipation coexistent ou peuvent coexister, chez un même malade.

Ces malaises digestifs ont souvent pu être évités grâce à des associations médicamenteuses permettant une protection gastrique.

Le Pimpéran a été utilisé à la dose de une cuillerée à café, avant les 3 repas, associé soit à la Gastramine (un comprimé dans la matinée et un dans l'après-midi) soit au Bismuloxane (une dose matin et soir).

Bien entendu, les gélules d'Indocid doivent être prises au cours d'un repas.

D'autre part, 20 fois les troubles de l'extrémité céphalique et les malaises digestifs ont été retrouvés chez un même malade.

Il faut signaler enfin que deux malades, anciens ulcéreux connus, ont pu prendre de l'Indométacine sans inconvénients gastriques.

OBSERVATION N° 3 : concerne un homme de 64 ans atteint de goutte, qui a pris 100 à 150 mg d'Indométacine, pendant 3 semaines.

OBSERVATION N° 24 : homme goutteux qui n'a pris que des doses faibles de 50 mg d'Indométacine par jour, pendant quelques jours.

c) **Troubles cutanés :**

7 fois sur 127 soit : 5 % des cas.

	NUMEROS des OBSERVATIONS	
ROUGEURS de la F A CE	45 - 74 -	2
P R U R I T ERYTHEME CUTANE	64 - 107 - 121 -	3
ECCHYMOSES	71 - 94 -	2

d) **Incidents divers plus rares :**

	NUMEROS des OBSERVATIONS
OEDEME des MEMBRES INFERIEURS	3 - 9 - 28 -
H T A	44 - 72 -
BOUFFEES de CHALEUR	70 -
PRISE DE POIDS	77 -

La prise de poids que relate l'observation n° 77 s'est accompagnée d'une élévation de l'azotémie et d'un ballonnement

abdominal. Le poids est passé de 63,600 kg à 68,600 kg soit une prise de 5 kg en 2 semaines chez ce malade traité par 100 mg d'Indométacine.

e) **Surveillance biologique :**

Une attention particulière a été apportée aux contrôles biologiques : hémogramme, compte d'Addis, albumine, urée, sels et pigments biliaires, BSP, glycémie et glycosurie, crase sanguine, recherche de sang dans les selles.

Pour 96 % des cas nous n'avons relevé aucune anomalie biologique.

Seuls 5 malades, soit 4 %, ont vu leur bilan biologique perturbé.

	NUMEROS des OBSERVATIONS
↗ AZOTEMIE	44 - 77 -
↘ PLAQUETTES	55 - 86
↘ PROTHROMBINE	86 - 126

OBSERVATION N° 44 : rapportée par ailleurs au chapitre des accidents dus à l'Indométacine.

OBSERVATION N° 77 : Femme de 57 ans — PR.

Traitée par 75 à 150 mg d'Indométacine. Azotémie au départ = 0,28 g ‰, deux mois après 0,43 g ‰, 7 mois après 0,40 g ‰.

OBSERVATION N° 55 : Homme de 58 ans PSR. Traité par 75 mg d'Indométacine. Le nombre des plaquettes passe de 140 000 à 100 000 en trois mois, puis à 60 000 au bout de 6 mois de traitement.

OBSERVATION N° 86 : Femme de 59 ans. PR séropositive. La dose quotidienne d'Indométacine était de 75 mg par jour.

Au bout de 4 mois de traitement, le chiffre des plaquettes était passé de 190 000 à 85 000 et le taux de prothrombine était fortement abaissé à 45 %.

OBSERVATION N° 126 : Femme de 26 ans. Rhumatisme psoriasique.

Traitée par 75 à 200 mg d'Indométacine, la malade voit son taux de prothrombine baisser à 65 %.

Cette chute de taux de prothrombine était liée à une diminution de la pro-accélérine et de la proconvertine. Sur un plan pratique, ces résultats nous incitent à penser que l'Indométacine doit être maniée avec prudence chez les sujets soumis à un traitement anticoagulant, comme cela est admis pour d'autres anti-inflammatoires.

3. ARRETS DU TRAITEMENT PAR INTOLERANCE

14 malades sur 127 (11 %) ont jugé bon d'interrompre leur traitement en raison d'une mauvaise tolérance. Il semble en fait que l'arrêt thérapeutique ne se soit vraiment imposé que 9 fois (7 %).

a) **Arrêt justifié :** 9 cas.

— Pour troubles de l'extrémité céphalique : 3 cas.

OBSERVATION N° 36 : céphalées et vertiges suivis de chute. Femme de 60 ans. PR. A supporté d'autres anti-inflammatoires.

OBSERVATION N° 123 : Pseudo-vertiges de position. Femme de 54 ans. PR. Antécédents de névrose dépressive.

Mise sans inconvénient à l'acide niflumique.

OBSERVATION N° 103 : Pseudo-vertiges avec sensations lipothymiques et nausées. Femme de 35 ans. PR. A supporté d'autres anti-inflammatoires.

— Pour une diarrhée et des douleurs intestinales : 3 cas.

OBSERVATION N° 58 : Homme de 47 ans. Rhumatisme psoriasique.

A toléré par la suite l'acide niflumique.

OBSERVATION N° 102 : Homme de 61 ans. PR. Antécédents d'œdème de Quincke avec des salicyclés. Tolérait les corticoïdes.

OBSERVATION N° 87 : Femme de 74 ans. PR. N'a toléré aucun anti-inflammatoire et a fait notamment un meloena avec des salicylés. Atteinte des cholécystite, de reflux œsophagien et d'un volumineux diverticule de D 3. A pu néanmoins tolérer l'Indométacine pendant 4 mois sous protection gastrique (Bismuloxane).

— Pour ulcères gastro-duodénaux : 2 cas relevés plus haut :

OBSERVATION N° 4 : Ulcère gastrique.

OBSERVATION N° 124 : Ulcère duodénal.

— Pour une hypertension artérielle avec élévation de l'azotémie : un cas relevé plus haut :

OBSERVATION N° 44.

L'intolérance manifestée vis-à-vis de l'Indométacine a été partielle ou discutable dans 5 cas.

b) **Intolérance partielle :** dans 3 observations et concernant la voie rectale :

OBSERVATION N° 25 : Homme de 56 ans. PSR.

Tolérance moyenne des capsules à la dose de 75 mg par jour. Malgré quelques troubles digestifs, le malade a pu adopter l'Indométacine comme traitement de fond de son rhumatisme qu'il prend depuis 9 mois (de mai 1969 à janvier 1970, date du dernier contrôle clinique). Intolérance vis-à-vis de la voie rectale : douleurs épisgastriques en barre, alors que la dose quotidienne n'était que de 50 mg.

OBSERVATION N° 47 : Homme de 20 ans. PSR. Scandinave. Excellente tolérance vis-à-vis des gélules, à la dose quotidienne de 75 à 125 mg

Intolérance vis-à-vis de la voie rectale (suppositoires de 50 mg). Douleurs abdominales et diarrhée.

OBSERVATION N° 119 : Femme de 68 ans. PR. N'a pris que des suppositoires. Intolérances purement locales (brûlures anales). N'a pas pris de gélules.

c) **Intolérance discutable :** dans 2 cas :

OBSERVATION N° 91 : Femme de 54 ans. PR. N'a pu fournir d'explication à l'arrêt du traitement. Psychologie difficile. Semble avoir été rebutée par la présentation sous forme de gélules.

OBSERVATION N° 75 : Femme de 37 ans. PR. A pris l'Indométacine sous forme de gélules pendant 11 mois, de décembre 1965 à novembre 1966, à des doses variant de 75 à 150 mg par jour.

En novembre 1966, s'est mise à vomir dans la demi-heure qui suivait la prise du médicament. Cette intolérance insolite a coïncidé avec une névrose dépressive grave qui a abouti à une mise en clinique psychiatrique, en février 1967.

4) ÉTUDE DE LA TOLÉRANCE EN FONCTION :

— de la durée du traitement,
— de la dose,
— du sexe et de l'âge.

— **En fonction de la durée du traitement :**

La durée du traitement ne paraît pas devoir jouer un rôle important dans la survenue des phénomènes d'intolérance, comme le montre le tableau suivant :

DUREE du TRAITEMENT	NOMBRE de CAS		ACCIDENTS ou INCIDENTS	
I Mois et moins	32/II7	27,3 %	II/32	34 %
I Mois à 6 Mois	33/II7	28,2 %	22/33	67 %
6 Mois à I An	I5/II7	I2,8 %	5/I5	33 %
I à 2 Ans	20/II7	I7 %	I6/20	80 %
2 à 3 Ans	8/II7	6,7 %	3/8	37 %
3 à 4 Ans	8/II7	6,7 %	7/8	87 %
Plus de 4 Ans	I/II7	0,8 %	I/I	I00 %
INDETERMINEE	I0/I27	0,7 %	3/I0	
	I27		68	

Il est intéressant, par ailleurs, de constater que 32 malades ayant connu dès la première semaine les premiers signes d'intolérance, ont pu, pour la plupart, poursuivre le traitement sur des périodes allant jusqu'à 4 ans et 6 mois.

C'est ce que figure le tableau suivant :

DUREE TOTALE du TRAITEMENT	INCIDENT ou ACCIDENT	
I Semaine	3	I-44-9I
2 Semaines	/	
3 Semaines	2	II-II2
I Mois	2	47-58-
2 Mois	3	9-I04-I23-
3 Mois	6	4I-52-88-I02-II6-I24-
4 Mois	I	34-
5 Mois	I	93-
6 Mois	I	I4-
IO Mois	I	68-
II Mois	I	75-
I An	I	70
I An et I Mois	I	64-
I An et 4 Mois	2	84-96-
I An et 7 Mois	I	72-
2 Ans et 9 Mois	I	62-
3 Ans et 3 Mois	I	I20-
3 Ans et 5 Mois	I	38-
3 Ans et 6 Mois	I	I07-
3 Ans et 7 Mois	I	74-
4 Ans et 6 Mois	I	94 -
	32	

Ceci illustre bien le fait que, bien souvent, l'apparition de malaises dus à l'Indométacine reste un fait clinique très bénin.

— **En fonction de la dose :**

C'est là sûrement, le facteur le plus important. Mais, dans les limites où le produit a été donné, c'est-à-dire sans dépasser 150 mg, par jour, la tolérance reste généralement bonne.

Toutefois, il paraît clair qu'au-dessus de 75 mg le malade est exposé aux divers malaises.

Le tableau suivant montre, précisément, à partir de quelle dose, les premiers signes d'intolérance se sont fait jour :

	NUMEROS des OBSERVATIONS	
25 mg.	I	36-
50 mg.	2	25-94-
75 mg.	23	9-33-38-4I-44-52-55-58-59-62-64-74-79-84-86-87-9I-98-I04-II2-II6-I22-I23-
I00 mg.	I8	3_27-34-45-65-68-70-7I-72-75-88-93-96-I07-II5-I20-I2I-I24-
I25 mg.	2	26-I26-
I50 mg.	I4	I_7-II-I4-28-49-69-73-77-83-I09-II0-III-II4-
I Supp. I00	3	3I-47-4-
2 Suppo.I00	I	I3-
NON PRECISE	4	8-89-I02-II9-
	68	

Si l'on considère l'ensemble des 127 malades et la posologie individuelle, nous notons :

— 12 malades ont pris des doses inférieures ou égales à 75 mg avec la survenue de 6 cas d'intolérance, soit : 50 %.

— 31 malades ont pris d'une façon continue, 75 mg avec la survenue de 13 cas d'intolérance, soit 42 %.

— 62 malades ont pris des doses égales ou supérieures à 75 mg avec la survenue de 35 cas d'intolérance soit 58 %.

3. **En fonction de l'âge et du sexe :**

Exceptée la remarque déjà faite concernant la fréquence des incidents dans le sexe féminin, il n'y a pas lieu de s'inquiéter quant à l'âge du malade comme le montre le tableau suivant (**en gras,** figurent les malades ayant eu des manifestations d'intolérance) :

AGE	HOMMES	FEMMES
15	63-	
16		
17	53-	
18	105-	
19		
20	30-47-	
21		
22		
23		
24		
25	34-103	
26		33-111-126-
27		
28	35-	
29		94-
30		96-
31		72-
32	38-	
33		
34	43-90-	
35	13-39-60-	73-109-
36	42-	
37		26-75-79-115-
38		27-36-
39	8-	
40	19-46-85-	118-
41	80-	100-
42	29-59-	52-62-68-
43	31-34-49-122-124-	
44	117-127-	89-
45	45-	37-125-
46	5-40-	83-
47	58-66-	

AGE	HOMMES	FEMMES
48		
49	10-	
50	28-50-	69-70-
51	51-	57-
52		
53	48-	61-116-
54	107-	64-91-98-123-
55		
56	2-20-25-92-	110-112-
57	1-56-	77-81-95-
58	18-32-44-55-82-88-	12-114-121-
59	113-	
60	17-	86-106-
61	84-	97-
62	102-	
63	22-	65-78-
64	4-7-	119-120-
65	3-15-	71-
66	11-14-104-	93-
67	16-	87-
68	41-	
69	21-24-	
70		76-101-
71		6-
72	9-23-	
73		74-
74		87-
75		
76		
77		99-
78		
79		108-
80		

♀ : 57 ♂ : 70

Au terme de cette étude sur la tolérance de l'Indométacine pour les 127 malades, nous résumons les résultats par les tableaux suivants :

TOLERANCE EXCELLENTE	56	45 %
INCIDENTS ou ACCIDENTS	68	53 %
ARRETS du TRAITEMENT	14	11 %
ACCIDENTS ⟹ ARRET du TRAITEMENT	3	2 %
ARRET pour INTOLERANCE	11	9 %
TOLERANCE NON PRECISEE	3	2 %

	NOMBRE de CAS	- E F F I C A C I T E -										TOLERANCE	
		+++		++		+		0		Non Précisé			
GOUTTE	24	II	45%	6	25%	I	4%	3	I2%	3	I2%	9	37%
P S R	30	I4	46%	4	I3%	9	30%	2	6%	I	3%	I6	53%
P R	54	2	3%	I8	33%	I8	33%	I2	22%	4	7%	33	6I%
RHU. PSORIA.	9	4	44%	/	0 %	2	22%	I	II%	2	22%	4	44%
POLYARTHRITE INCLASSEE	4	/		I		I		I		I		2	
LUPUS SYSTEMIQUE	I	/		/		I		/		/		I	
RHUMATISME STREPTOCOCCIQUE	I	/	0%	I	40%	/	40%	/	I0%	/	I0%	/	60%
SYNOVITE SUBAIGUE	I	/		I		/		/		/		I	
CHONDROCALCINOSE	I	/		/		I		/		/		I	
P P R	2	/		I		I		/		/		I	
	I27	3I	26,7%	32	27,6%	34	29,3%	I9	I6,3%	II	8,6%	68	53%

CONCLUSION

Le but de l'analyse des 127 dossiers mis à notre disposition était double :
en une première partie, juger les indications de l'Indométacine en rhumatologie inflammatoire chronique,
en une deuxième partie, faire la part des phénomènes d'intolérance, accidents, incidents suscités par ce traitement au long cours.

On peut dire sans restriction que l'Indométacine convient à toute pathologie rhumatismale inflammatoire.

Cependant, certaines maladies se sont montrées des indications de choix de ce produit.

Ainsi, les résultats ont été très brillants et ne se discutent pas dans la PSR, le rhumatisme psoriasique et la crise de goutte aiguë.

Au cours des PR et de la goutte chronique tophacée, l'Indométacine est une médication d'appoint à inclure dans un schéma thérapeutique plus complet.

Enfin, outre les résultats pleins de promesses que confère, à l'heure actuelle, l'utilisation de l'Indométacine dans le traitement des connectivites, l'emploi de ce produit reste très intéressant dans la chondrocalcinose, la pseudo polyarthrite rhizomélique, le rhumatisme subaigu streptococcique de l'adulte et les rhumatismes inflammatoires mal classés.

— Le deuxième volet de cette étude concernait la tolérance du médicament.

Comme référence, nous disposions de dossiers très complets, les malades étant suivis régulièrement.

Une première conclusion s'impose; l'Indométacine peut être donnée pendant plusieurs années sans faire courir de grands risques.

C'est un point très important pour un médicament de rhumatologie, souvent destiné à être prescrit sur de longues périodes.

Certes, nous avons pu relever de petits inconvénients relativement fréquents, mais la survenue des accidents majeurs est restée très rare (2 %).

La dose quotidienne de 75 mg de façon continue et régulière, semble pouvoir être donnée sans risque pour la santé du malade.

Il est, dès lors, aisé de juger de l'indiscutable avantage conféré par l'Indométacine dans le traitement de la goutte et des rhumatismes inflammatoires chroniques quand on la compare à la corticothérapie prolongée.

Vu le Président :

Professeur R. RUFFIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse le 15 avril 1970,

Le Doyen,

Président du Conseil transitoire de Gestion,

G. LAZORTHES.

BIBLIOGRAPHIE

Liste bibliographique française

ABITBOL (V.). — Résultats de l'indométacine dans le traitement des affections rhumatismales. *Journal Méd.*, Maroc 1967, 3 (3), pp. 187-92.

AMBERT. — A propos du traitement par l'indométacine de 21 cas de polyarthrite rhumatoïde. *Thèse de Méd.*, Paris 1966, (961), p. 48.

ANDRES. — Contribution à l'étude du traitement de la spondylarthrite ankylosante par l'indométacine. *Thèse de Méd.*, Paris 1970.

ARLET (J.), PUJOL (M.). — Essai de traitement continu par l'indométacine des rhumatismes inflammatoires chroniques. *Sem. Hôp.*, Paris 1966, 42, (28), pp. 1137-1730.

BALLABIO (C.B.), CARUSO (I.). — Le traitement de l'arthrite rhumatoïde par l'indométacine. *Rhum.*, 1964, 16, (9), pp. 431-436.

BENICHOU (Ch.). — Indométacine, un nouvel anti-inflammatoire. *Nouv. Thré.*, 1965, *16*, (4), pp. 17-18.

BLOCH-MICHEL (H.). — Etude clinique de l'indométacine. *L'information thér.*, 1966, 4, (4), pp. 19-27.

BLOCH-MICHEL (H.), KYRIACO (G.), JUVIN (E.) et Coll. — Utilisation de l'indométacine dans les manifestations arthrosiques et les algies radiculaires. *Thérapie*, 1967, *22*, pp. 55-70.

BLOCH-MICHEL (H.), KYRIACO (C.), JUVIN (E.). — Notre expérience de l'indométacine dans les rhumatismes inflammatoires. *Thérapie*, 1967, *22*, pp. 45-54.

BOARDMAN (P.L.), HART (F.D.). — L'utilisation de l'indométacine dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 425-428.

CABANEL (G.), BERTHON (M.P.) et Coll. — L'indométacine par voie rectale en rhumatologie. *Journal de Méd.* Lyon 1968, 49, (1137), 20, pp. 269-287.

CATTOGGIO (M.P.). — L'indométacine dans la P.C.P., propriétés, effets collatéraux. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 441-442.

CHASSAGNE (P.), DEVAUX (P.J.). — L'indométacine et ses applications thérapeutiques. *Rev. Prat.*, 1967, *17* (6), pp. 793-806.

CHAZE. — L'indométacine en phlébologie. *G. M. de France,* 1967, *74,* (20), p. 3836.

COLOMB (D.), MICHEL (P.J.). — Utilisation de l'action anti-inflammatoire de l'indométacine en pathologie veineuse. *Journal Méd.,* Lyon, *Bull. derm. syph.,* 1968, *75,* (2), pp. 267-268.

COMMANDRE (F.), REVELLI (G.) et Coll. — Indométacine en rhumatologie. *Sud Méd. Chirurg.,* 1966 (2530).

CONTE (J.). — L'indométacine dans le traitement des néphropathies glomérulaires. Symposium de Louvain, 31 mars 1969.

CONTE (J.), M^me^ MIGNON-CONTE (J.M.), SUC. — Effet anti-protéinurique de l'indométacine dans les glomérulopathies. Note préliminaire. *J. Urol. Néphrol.,* 1967, 73, 850.

CONTE (J.), M^me^ MIGNON-CONTE-MOREAU (G.), SUC (J.M.). — Les « anti-inflammatoires » ont-ils une efficacité réelle dans le traitement des néphopathies glomérulaires. *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker,* 1970 (A paraître Ed. Méd. Flammarion, Paris 1970).

COSTE (F.), DELBARRE (F.), BRAUN (S.) et Coll. — Effets de l'indométacine dans 96 cas de maladies rhumatismales. *Rhum.,* 1964 *16,* (9), pp. 415-422.

COSTE (F.), DELBARRE (F.), CAYLA (J.) et Coll. — L'indométacine en rhumatologie. *Presse Méd.,* 1965, *73,* (29), pp. 1673-1678.

COSTE (F.), DELBARRE (F.), ASTORG (G.). — Indications, modes d'administration et effets thérapeutiques de l'indométacine en rhumatologie. *Sem. Hôp. Thér.,* 1966, *42,* (4), pp. 213-217.

DAVID-CHAUSSE (J.F.), LAGOARDE (J.) et Coll. — L'emploi de l'indométacine en rhumatologie. *Journal Méd.,* Bordeaux 1966 (8), pp. 1164-1173.

DELBARRE (F.) et Coll. — Un nouvel anti-inflammatoire : l'indométacine. *Sem. Hôp.,* Paris 1965, *41* (8), pp. 429-432.

DELBARRE (P.), KAHAN (A.), BROUILLET (H.) et Coll. — Nouvelles perspectives dans le traitement des rhumatismes inflammatoires. *Europe Médica,* 1964, *3,* (2), pp. 88-103.

DELBARRE (F.). — L'indométacine et son intérêt pour le traitement des rhumatismes chroniques. Avril 1965, Congrès d'Aix.

DESPROGRES, GOTTERON. — L'indométacine : nouvel agent anti-inflammatoire. *Nouv. Thér.,* 1966, *17,* (5), pp. 7-12.

DIAZ (R.), FRANCON. — La place de l'indométacine en rhumatologie. *Rev. Lyon Méd.,* 1967, *16,* (9), pp. 633-650.

DILSEN (N.), DILEN (G.). — L'indométacine : dans les affections rhumatismales. *Rhum.* 1964, *16,* (9), pp. 443-445.

DIXON A.-Saint-J.), HANKA (J.). — L'indométacine : un médicament actif pour la coxarthrose. *Rhum.,* 1964, *16,* (10), pp. 499-502.

DOR (V.) et Coll. — Utilisation de l'indométacine dans les suites immédiates de chirurgie thoracique. *Clin. Chirurg. Thor. Hôp. salv.,* 249.

DOURY (P.). — La place de l'indométacine dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante, à propos de 21 observations. *Sem. Thér.,* 1967, *43,* (10).

DUMONT (M.), PIC et Coll. — La thérapeutique anti-inflammatoire dans les affections pelviennes chez la femme. *Lyon Méd.,* 1968, *17,* pp. 1427-1437.

DUPERRAT (B.), PUISSANT (A.), DAVID et Coll. — Note sur le traitement des dermatoses bulleuses par l'indométacine. *Trib. Soc. derm. syph.*, 1968, *75*, (5), p. 581.

FORESTIER (J.), VERTONCINY (A.). — Emploi de l'indométacine par voie rectale : avantages et résultats. *Rhum.*, mars 1968, *20*, (3), pp. 105-108.

FOURNIÉ (A.). — Un nouvel anti-inflammatoire : l'indométacine. *Rev. Méd. Toul.* 1966, *2*, pp. 219-220.

FOURNIÉ (A.). — Rhumatisme psoriasique. *Rhumatologie*, 1968, XX, 329-334.

FOURNIÉ (A.). — Conduite à tenir devant une goutte. *Rev. Méd.*, Toulouse 1969, V, S. 77 - S. 82.

FOURNIÉ (A.). — Gouttes aggravées par la thérapeutique. *Sem. Hôp.*, Paris 1967, 43, 947-949.

FOURNIÉ (A.). — Utilisation des corticoïdes en pratique courante. *Revue Méd.*, Toulouse 1965, I, S. 56 - S. 58.

FOURNIÉ (A.). — Corticothérapie trans-articulaire et rhumatismes inflammatoires chroniques. *Toulouse Méd.*, 1963, 64, 1131-1160.

FOURNIÉ (A.), GAY (R.). — Lasynovestomie dans les rhumatismes inflammatoires chroniques. Table ronde sur « Confrontations anatomocliniques des affections rhumatismales ». XVIII[e] Semaine de conférences de rhumatologie, Aix-les-Bains 1968.

FOURNIÉ (A.), AYROLLES (C.), DE MAULDE (F.). — Calcinoses primitives. *Rev. Méd.*, Toulouse 1968, IP, 807-816.

FRANCON (P.). — Quelques données pratiques sur l'indométacine. Concours Méd., 1965, *87*, (12), pp. 1994-1998.

FRANCON (F.). — Contribution à l'emploi de l'indométacine en rhumatologie. *Rev. Prat.*, Paris 1965, *15*, (30), pp. 3991-3997.

FRANCON (F.). — Notre expérimentation clinique avec l'indométacine. *Progrès Méd.*, Paris 1965, *93*, (19), pp. 779-781.

FRANCON (J.). — Un nouvel anti-inflammatoire : l'indométacine. *Hôp. Paris*, 1966, *54*, (766), pp. 105-107.

FRANCON (J.). — Expérimentation clinique de l'indométacine dans le traitement de la coxarthrose et d'autres affections rhumatismales. *Rhum.*, 1966, *18*, (2), pp. 73-76.

FRANCON (F.). — Quelques données pratiques sur l'indocid. *Lyon Méd.*, 1967, (1), pp. 39-42.

FRANCON (F.). — Mon bilan thérapeutique de l'indométacine 1964-1965. *Arch. Méd. Méditer.*, Marseille 1966, (5), pp. 269-281.

FRANCON (F.). — Mon expérimentation clinique de l'indocid 1964-1965. *Journal Belge Rhum. Méd. Phys., 22*, 1967.

GASPARDY (G.), BALINT (G.). — Economie d'indométacine avec la prédnisolone. *Rev. Rhum.*, 1966, *3*, (12), pp. 739-741.

GASPARDY (G.), KEMENY (V.), GASPARDY (J.R.), BALINT (G.). — Observations cliniques et dosage de l'hydrocortisone du plasma sanguin sur les malades souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités à l'indométacine. Travail du Service de Rhum. C.S. de l'Institut National de Rhumatologie et d'Hydrothérapie, Bugapest, II Frankel léout 17-19 (Hongrie).

GASPARDY (G.), KEMENY (V.), GASPARDY (J.R.), BALINT (G.). — Observations cliniques et dosage de l'hydrocortisone du plasma sanguin sur les malades souffrant de plyarthrite rhumatoïde traités à l'indométacine. *Revu. Rhum.*, 1966, (4), *33*, pp. 200-203.

GASPARDY (G.), BALINT (G.). — Nos résultats dans le traitement à l'indométacine. *Rhum.*, octobre 1967, *19*, (8).

GASPARDY (G.) et Coll. — Expériences acquises avec la thérapeutique à l'indométacine. *Rhum.*, 1968, *20*, (9), pp. 23-25.

GAUFROY (B.). — L'indométacine : nouvelle médication anti-inflammatoire. Une expérience en rhumatologie (60 cas).

GRUMBACH (R.), PETIT (A.), KAPLAN. — L'indométacine en rhumatologie infantile. *Année Pidiat.*, 1966, *42*, (40/10), pp. 2350-2358.

HAWTHORN (E.). — L'indométacine « en rhumatologie ». *Sud Méd. Chirurg.*, 1965, *100*, (2521), pp. 12 570-12 573.

HERNE (N.) et Coll. — Résultats d'une expérimentation clinique de l'indométacine sur 72 malades. *Nice Méd.*, 1968, tome 6, pp. 137-145 (4).

HOSXE. — Utilisation d'un nouvel anti-inflammatoire : L'indométacine dans les suites opératoires de chirurgie stomatologique. *Gaz. Hôp.*, 1969, 141, (33), pp. 931-934.

JACOB (J.C.). — Mort subite chez des enfants arthritiques recevant de fortes doses d'indométacine. *Urgence Réanimation Méd. et Chirurg.*, 1967, *4*, (2), pp. 236-239.

ISEMEIN (L.), ROUBY (M.), JAUFFRET. — L'indométacine : Les cliniciens sont moins optimistes que les pharmacologues. *Mars. Méd.*, 1965, *102*, 1-6, pp. 633-638. *Cah. Bib. ther., franç.*, 1965, (34), 41.

LECHAT (P.), FONTAGNE (M^{lle} J.) et Coll.. — Etude expérimentale des propriétés de l'association indométacine et dexaméthasone. *Thér.*, 1968,, tome XXIII, pp. 689-701.

LECLERC, AUTISSIER. — Utilisation de l'indométacine dans le traitement des traumatismes des membres et de leurs séquelles. *Gaz. Hôp.* 1969, 141, (1), 31-33.

LEVEQUE (B.), DESBOIS (J.C.). — Note préliminaire sur le traitement par l'indométacine des rhumatismes inflammatoires chez l'enfant.

LEVERNIEUX (J.), DURRIEU (J.). — L'indimétacine en rhumatologie. *Actualité-rhum.*, de S. de Seze, 1964-1965, pp. 249-254.

LISIN (N.), CAUWENBERGE (H.) Van. — Les sels d'or, les antimalariques et l'indométacine dans le traitement des maladies rhumatismales. *Rev. Méd.*, Liège 1966, *21*, pp. 446-450.

MADULT. — L'indométacine dans le traitement des phlébites.

MARIE (J.). — Place de l'indométacine dans le traitement des affections rhumatismales de l'enfant. *Gaz. Méd. France*, 1966, 24-25, p. 427.

DE MAULDE (F.). — Le procès des corticoïdes en rhumatologie. Nouvelles méthodes de sevrage. — *Thèse*, Toulouse 1967.

MAY (V.), PEYRON (J.). — L'indométacine en « rhumatologie ». *Gaz. Méd. France*, 1965, *72*, (24), pp. 4399-4400.

MEYER (E.). — L'indométacine en rhumatologie. *Rev. Méd. Suisse romande*, n° 7, pp. 478-502 (1967).

MEYER (E.), SCHOENFELD (S.). — L'indométacine dans le traitement des maladies rhumatismales. *Policlinique Univ. Méd. Genève* 1965 (50), pp. 1722-1724.

MICHIELSEN & LAMBERT (P.). — Effets du traitement par les corticostéroïdes et l'indométacine sur la protéimurie. 1967, *Echos de la Médecine*, I, 15.

MICHIELSEN (P.), LAMBERT (P.). — Effets du traitement par les corticostéroïdes et l'indométacine sur la protéinurie. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris* 1967, *118*, (3), pp. 132-217.

MICHOTTE (L.J.) et Coll. — Résultats éloignés du traitement de la coxartrose par l'indométacine. *Journal Belge Méd. Phys. Rhum.*, 1965, *21*, pp. 91-95.

MICHOTTE (L.J.), WANTERS (M.). — Essai clinique de l'indométacine. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 447-451.

MIEHLKE (K.). — Expérience clinique de l'indométacine. *Rhum.* 1964, *16*, pp. 437-438.

MURISASCO (A.), PICON (G.) et Coll. — L'indométacine dans le traitement des syndromes néphrotiques et des protéinuries résiduelles. *Mars. Méd.* 1967, 9.

NEUMAN (M.). — Compte rendu du Symposium international sur l'inflammation et les anti-inflammatoires (Bolgne 7-8 novembre 1967). *Vie Méd.* 49, tome 3, mars 1968, p. 503.

PAUL (W.D.), STROTTMAN (M.P.), ROUTH (J.I.), MERGNER (W.). — « Etudes sur l'indométacine », un nouveau traitement anti-rhumatismal. — I. Rapports du dosage et des formes de dosage avec les taux plasmaciques. 2. Evaluation clinique dans la polyarthrite rhumatismale. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 411-414.

RAVAULT (P.P.), LEJEUNE (E.), BOUVIER (M.), BERTRAND (J.N.), MORGON (H.). — L'indométacine en thérapeutique rhumatologique. A propos de 75 observations personnelles. *Journal Méd. Lyon*, 1967, *48*, (1112), pp. 3-30.

RECORDIEF (A.M.), ACQUAVIVA (P.) et Coll. — « Essai thérapeutique de l'indométacine dans les coxarthroses ». *Mars. Méd.* 1966, *103*, (10), pp. 733-736.

RENIER (J.C.). — « Indométacine et pleurésie séro-fibrineuse ». *Arch. Méd.* Angers 1966-1967, (3), pp. 117-119.

ROBECCHI (A.). — Indications, modalités, résultats dans les traitements associés des rhumatismes inflammatoires (limité aux thérapeutiques médicamenteuses). *Rhum.*, 1964, *16*, (7), pp. 299-301.

ROBERT D'ESHOUGUES. — L'indométacine, ses indications thérapeutiques en rhumatologie. *Gaz. Méd.*, 1969, *76*, (26), pp. 5081-5090.

RUBENS-DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.). — « Premiers résultats de l'emploi de l'indométacine en rhumatologie ». Ligue Franç. contre le rhum., séance du 18-12-1963 in *Lyon Méd.* 1964, *211*, (9), p. 543.

RUBENS-DUVAL (A.), VILLIAUMEY (J.). — « Premiers résultats de l'emploi de l'indométacine en rhumatologie ». *Rev. Rhum.*, 1964, *31*, (5), pp. 204-209.

RUBENS-DUVAL (A.) et Coll. — Emploi de l'indométacine dans le traitement de la lombosciatique aiguë. *Revue Rhum.*, 1967, *34*, (4), pp. 177-184.

SCHEFLER. — Action anti-rhumatismale par voie rectale de l'indométacine chez le vieillard. *Gaz. Méd.*, tome *75*, (24), 1968.

DE SEZE (S.), RYCKEWAERT (A.), KAHN (M.F.), SOLNICA (J.). — « L'indométacine ». *Gaz. Méd. France*, Bilan thér. 1961-1967 (25), 1966 (24), pp. 484-485.

DE SEZE (S.), RYCKEWAERT (A.), KAHN (M.F.), SOLNICA (J.). — Résultats d'un essai contrôlé de l'indométacine en rhumatologie. *Revue rhum.*, 1965, *32*, (12), pp. 769-780.

SMYTH (C.J.). — L'indométacine dans el traitement de la polyarthrite chronique évolutive. *Pres. Méd.* 1965, (73), *44*.

SMYTH (C.J.). — « L'indométacine dans la polyarthrite rhumatoïde : Etude comparative avec l'action thérapeutique des corticoïdes ». *Analyse franç. sem. thér.*, 1966, *42*, (3), p. 179.

SOLNICA (J.). — L'indométacine. *Vie Méd.*, 1966, *47*, pp. 427-431.

STOFFELS (J.). — Les syndromes néphrotiques du lupus érythémateux disséminé. *Thèse*, Toulouse 1969.

SUZMAN (M.M.). — Rapport préliminaire sur l'action de l'indométacine dans les maladies du tissu conjonctif. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 423-424.

THIERS (H.). — Indométacine dans les états réactionnels lépreux. *Bull. Soc. France derm. et syph.*, 1966, *73*, (3).

THIERS (H.) et Coll. — L'indométacine dans les états réactionnels lépreux. *Pres. Méd.*, 1967, *75*, (1), p. 35.

THOMPSON (M.M.). — Le mode d'emploi de l'indométacine dans le traitement des maladies rhumatismales. *Rhum.*, 1964, *16*, pp. 439-440.

VIARA (M.), MARAZZI (G.). — Notre expérience sur le traitement de l'arthrite rhumatoïde par l'indométacine. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 429-430.

VIGNON (G.), BOCHU (M.), RAMBAUD (G.). — L'indométacine en rhumatologie. *Revue Lyon Méd.*, 1965, *14* (18), pp. 827-834.

VISSIAN (L.) et Coll. — Trois lupus érythémateux disséminés traités par l'indocid. *Bull. Soc. Franç. derm. syph.*, 1967, (3), pp. 315-316.

VISSIAN (L.), VAILLAUD (J.C.), MANASSERO (J.). — Urticaire pigmentaire apparue au cours d'un traitement par l'indométacine. *Bull. Soc. Franç. derm. syph.*, 1968, *75*, (5), p. 591.

WEISSENBACH (R.). — L'indométacine : rhumatologie. *Vie Méd.*, 1964, *45*, (13), pp. 89-90.

WINTER (C.A.). — L'indométacine : Un agent anti-inflammatoire et antiprétique. *Rhum.*, 1964, *16*, (9), pp. 405-410.